

Die intravenöse Fettzufuhr als Fettbelastungstest

Von

H. SCHÖN, W. ZELLER, U. KRAUSE und N. HENNING

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

(Der Schriftleitung zugegangen am 3. Oktober 1962)

Im Gegensatz zu Ergebnissen anderer Untersucher läßt sich durch intravenöse Verabreichung emulgierten Fettes bei Patienten mit einem Grundleiden auf atherosklerotischer Basis eine Verlangsamung des Fettabtransportes im Vergleich zu Gesunden nachweisen. Die Ursachen dieser Diskrepanz werden diskutiert. Bei Langzeittherapie mit nicht überdosierter intravenöser Fettzufuhr wurde bei einigen Patienten eine Retentionshyperlipämie beobachtet, die als Hypertriglyzeridämie angesprochen werden muß. Die intravenöse Fettzufuhr ist ein brauchbarer und exakt dosierbarer Fettbelastungstest zur Erkennung von Störungen des Fettabtransportes aus dem Blut.

Contrary to the findings of other authors, a retarded rate of fat removal can be demonstrated in atherosclerotic patients, compared with healthy individuals, by the intravenous administration of emulsified fat. The reasons for this contradiction are discussed. In long term therapy with intravenous sub-doses of fat, some patients showed a retention hyperlipaemia, which must be a hypertriglyceridaemia. Intravenous injection of fat permits exact dosing and is a useful fat tolerance test for the detection of disturbances in the normal removal of fat from the blood.

Von verschiedenen Autoren ist darauf hingewiesen worden, daß bei Patienten mit Koronarsklerose die Hyperlipämie nach Zufuhr von üblichen Nahrungsfetten oder markiertem Triolein länger anhält als bei gefäßgesunden Personen (1—4). Insbesondere konnte THANNHAUSER (5) bereits 1949 durch Verfütterung von J^{131} -markiertem Triolein den Nachweis erbringen, daß bei der essentiellen Hyperlipämie das markierte Fett länger im Blut persistiert als bei normolipämischen Vergleichspersonen. Wenn auch die Verwendung markierten Fettes eine sehr viel exaktere Bestimmung der Plasmaverweildauer des resorbierten Nahrungsfettes zuläßt als die Belastung mit einem inaktiven Fett, so stand zu erwarten, daß mit der Fettzufuhr auf *intravenösem* Wege eine Reihe von Fehlermöglichkeiten, die der *oralen* Fettbelastung anhaften, umgangen werden könnten. Diese Überlegungen dürften MASHFORD und Mitarbeiter (6) sowie BOUCHIER und Mitarbeiter (7) veranlaßt haben, das Ausmaß und die Dauer der Hyperlipämie nach Infusion bei Patienten mit Koronarsklerose und Kontrollpersonen zu prüfen. Eigentümlicherweise zeigten diese Untersuchungen keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen. Wir haben bereits andernorts kurz auf unsere Bedenken gegen die Versuchsanordnung hingewiesen (8). In eigenen Untersuchungen über die Häufigkeit einer Retentionshyperlipämie (von uns als Klärinsuffizienz (9) bezeichnet) bei Patienten mit Atherosklerose der verschiedenen Lokalisationsformen und bei solchen Erkrankungen, die erfahrungsgemäß zu einer Atherosklerose prädisponieren, hatte sich gezeigt, daß bei 570 Patienten mit essentieller Hypertonie, Koronarsklerose, Myokardinfarkt, Diabetes mellitus und Fettsucht in 60—80% der Fälle ein pathologischer Fettabtransport aus dem Blut nachgewiesen werden kann (10). Bei einem Teil solcher Patienten wurde die Geschwindigkeit des Fettabtransportes nach Verabfolgung

von 500 ml einer 10%igen Fettemulsion untersucht. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen (6, 7) enthält diese Fettemulsion lediglich 1,2% Sojaphosphatide und keinen Zusatz eines synthetischen Emulgators.

Versuche

Bei 26 Versuchspersonen wurde nach mindestens 12-stündigem Fasten eine Infusion von 500 ml einer 10%igen Fettemulsion¹⁾ innerhalb von 3 Stunden ausgeführt. Die Blutfettkonzentration wurde vor und nach der Infusion sowie 2 und 4 Stunden post infusionem untersucht. Während dieser Zeit wurde fettfreie Kost gereicht. Die Gesamt-Esterfettsäuren wurden nach der Methode von GEY und SCHÖN (11), die Phosphatide nach feuchter Veraschung nach LOHMANN und Mitarbeitern (12) und das Gesamt-Cholesterin nach ZLATKIS und Mitarbeitern (13) bestimmt. Die Versuchspersonen gliederten sich in folgende 3 Gruppen:

Gruppe I: 10 gesunde Vergleichspersonen; Gruppe II: 10 Patienten mit atherosklerotischen Grundleiden und Klärinsuffizienz; Gruppe III: 6 Patienten nach mehrfacher intravenöser Fettzufuhr mit Inanition infolge des Grundleidens.

Zur genauen Kenntnis der Zusammensetzung der Fettemulsion wurden Phosphatidemulgator²⁾ und Baumwollsaatöl³⁾ der fettchemischen Analyse unterworfen. Die Ergebnisse zeigen die Tabellen 1 und 2.

Sojaphosphatide

Es wurden dünn-schichtchromatographisch folgende Komponenten nachgewiesen (Methodik siehe WAGNER (14)):

Glyceride, Lecithin, Cephalin, Lysoverbindungen von Lecithin und Cephalin.

¹⁾ „Lipofundin“, (B. Braun, Melsungen).

^{2,3)} Wir danken der Firma B. Braun, Melsungen für die Überlassung dieser Proben und des Lipofundin.

P — Verhältnis Lezithin : Kephalin = 10 : 1,6
 250 µg Emulgator enthalten: 6,5 µg Lezithin — P
 1,01 µg Kephalin — P

Zusammensetzung der Emulsion

Dünnschichtchromatographie:

Quantitative Phosphor-Bestimmung

- 1) Lezithin + Lysokephalin: 84,5%
 - 2) Kephalin : 6,8%
 - 3) Lysolezithin : 8,8%
- Verhältnis: 1:2:3 = 10:0,8:1

Qualitativ nachzuweisen:

Glyceride

Kephalin

Lezithin

Lysokephalin, Lysolezithin

Gesamt-Phosphor: 460 µg P/ml = 46,0%

Phosphatidgehalt des Emulgators: 76,6%

Gesamtfett (gravimetrisch): 100 ml „Lipofundin“ (10% Baumwollsaatöl, 1,5% Phosphatide) enthielten 13,22% Gesamtfett.

Ergebnisse

Wie die in den Tabellen 3 und 4 dargestellten Ergebnisse zeigen, hält bei den Patienten mit einem erhöhten Nüchternwert für Gesamt-Esterfettsäuren¹⁾ als Ausdruck der bestehenden Triglyzeridtransportstörung die Infusionshyperlipämie länger an und erreicht absolut höhere Gipfelwerte als bei normolipämischen Personen. Die im einzelnen beobachteten Durchschnittswerte der Zunahme der Gesamtesterfettsäuren gegenüber dem Ausgangswert in der zweiten Stunde post infusionem betrugen: Gruppe I = + 29%; Gruppe II = + 67% und Gruppe III = + 148%. Besonders bemerkenswert ist das Verhalten der Fettwerte bei den Patienten der Gruppe III, die wegen ihrer Grundkrankheit über mehrere Tage jeweils 500—1000 ml der 10%igen Fettemulsion erhalten hatten²⁾, und bei denen die weitere intravenöse Er-

¹⁾ Auf die Berechnung der Triglyzeride wurde verzichtet.

²⁾ Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse der Langzeittherapie mit Fettemulsionen siehe (15).

Tab. 1

Fettsäuremuster des Emulgators (*Gaschromatogramm*; Mittelwert von 3 Bestimmungen; Durchfluß 94 ml/min. Helium, Temperatur 194°; Säule 200 × 0,645 cm, flüssige Phase: Butandiol-sukzinat-Polyester; Gerät: Perkin-Elmer 116 E) v = verzweigte Monokarbonsäure.

Anzahl der C-Atome	Prozentualer Anteil	Fettsäuren
< 8	1,8 %	
8	5,5 %	Kaprylsäure
10	0,2 %	Kaprinsäure
13	0,2 %	Tridekansäure
14	0,1 %	Myristinsäure
15	0,06%	Pentadekansäure
16	12,5 %	Palmitinsäure
16 =	0,2 %	Palmitoleinsäure
17	0,2 %	Heptadekansäure
18 v	0,2 %	? (16 = ?)
18	3,8 %	Stearinsäure
18 =	12,0 %	Oleinsäure
18 = ²	52,3 %	Linolsäure
18 = ³	10,1 %	Linolensäure
20	0,4 %	Arachidinsäure
22	0,6 %	Behensäure

Tab. 2

Fettsäuremuster des Baumwollsaatöles (*Gaschromatogramm*; Mittelwert von 3 Bestimmungen; Versuchsbedingungen siehe Tab. 1).

Anzahl der C-Atome	Prozentualer Anteil	Fettsäuren
< 8	0,05%	
8	0,04%	Kaprylsäure
10	0,04%	Kaprinsäure
12	0,1 %	Laurinsäure
14	1,0 %	Myristinsäure
15	0,06%	Pentadekansäure
16 v	0,13%	?
16	19,7 %	Palmitinsäure
17	0,4 %	Heptadekansäure
18 v	0,5 %	?
18	2,7 %	Stearinsäure
18 =	18,4 %	Oleinsäure
18 = ²	54,1 %	Linolsäure
18 = ³	1,0 %	Linolensäure
20	0,8 %	Arachidinsäure

Tab. 3

Mittelwerte der Gesamt-Esterfettsäurenkonzentration der drei Versuchsgruppen. Bei der statistischen Prüfung wurden die Gruppen II und III mit der Gruppe I verglichen. Die intravenöse Fettzufuhr wurde nach Abnahme des Nüchternwertes begonnen und war nach 3 Stunden beendet. Weitere Blutproben wurden nach der Infusion sowie 2 und 4 Stunden post infusionem entnommen.

Bestimmung der Gesamt-Esterfettsäuren im Serum. (Werte in mg/100 ml)								
Unter-suchungs-gruppe	n	Ausgangswert (vor Infusion)	Bei Infusionsende (nach 3 Stunden)	2 Stunden post infusionem	4 Stunden post infusionem			
I	10	1,02	1,91	1,33	1,00			
II	10	1,43	3,04	2,33	1,90	$S_D = \pm 0,258$	$S_D = \pm 0,106$	
						$P = < 0,001$	$P = < 0,001$	
III	6	1,79	4,98	4,08	3,49	$S_D = \pm 0,302$	$S_D = \pm 0,396$	
						$P = < 0,001$	$P = < 0,001$	

nährungstherapie wegen dieser Klärungsfähigkeit ausgesetzt werden mußte. Damit stehen unsere Ergebnisse im Gegensatz zu denen der Voruntersucher (6, 7).

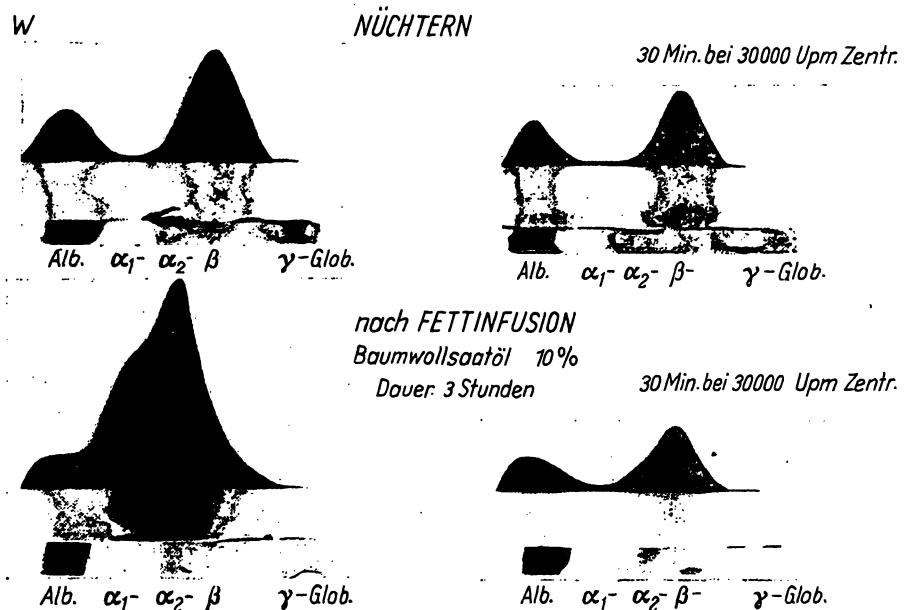
Diskussion

Zur Klärung dieser Diskrepanz muß zunächst darauf hingewiesen werden, daß beide Arbeitsgruppen die Fettemulsion „Lipomul“ i. v. verwendeten, die 15% Baumwollsaatöl, 1,2% Sojaphosphatide und 0,3% Pluronic F 68¹⁾ enthält. Sowohl MASHFORD (6) als auch BOUCHIER (7) bedienten sich zur Kontrolle der Lipämie jedoch der Trübungsmessung — ein Verfahren, das

Koronarsklerose. Diese Erklärung gewinnt dadurch an Wahrscheinlichkeit, daß wir bei Untersuchungen über den Fetttransport nach intravenöser Fettzufuhr feststellten, daß pro Stunde nicht mehr als 15–20 g Fett aus dem Blut geklärt werden können. Selbst bei dieser Dosierung, stärker aber bei noch höherem Fettangebot, kommt es zu bemerkenswerten Veränderungen in den fetttransportierenden Eiweißfraktionen des Plasmas (Abb. 1). Wie wir zusammen mit BERG (16, 17) mittels Dünnschichtelektrophorese auf Stärke nachweisen konnten, findet sich post infusionem ein stark vermehrter Fettgehalt in allen Lipide und Lipotide transportierenden Fraktionen des Plasmas. Daß es sich dabei im wesent-

Abb. 1

Dünnschichtelektrophorese auf Stärke: Fett- und Eiweißfärbung auf dem Abklatsch. Ein Vergleich vor und nach Ultrazentrifugieren zeigt, daß das zugeführte Fett in allen Globulinfraktionen transportiert wird (normalerweise in der α_2 - und β -Fraktion; vgl. (17))



u. E. zur Untersuchung dieser Fragestellung nicht ausreicht. Außerdem war von diesen Autoren die Fettemulsion so schnell verabreicht worden (12 g in 30 Minuten (6) bzw. 90 g in zwei Stunden (7), daß es zu einer ausgesprochenen Dyslipämie kommen mußte, bei der sich gefäßgesunde Patienten ebenso pathologisch verhielten wie Patienten mit einer Klärinsuffizienz bei

lichen, trotz unterschiedlicher Wanderungsgeschwindigkeit, um leichte Lipoproteide handelt, zeigt die Fettfärbung nach Ultrazentrifugierung. Dieses „Überlaufen“ läßt sich dadurch erklären, daß nach Sättigung des Transportvermögens der Proteine im β - und α_2 -Globulinbereich auch schneller wandernde Lipoproteidfraktionen vikariierend eintreten, insbesondere auch solche Fraktionen, die normalerweise nur schwere Lipoproteide transportieren. Bereits nach Infusion von 10,0 g des Sojaphosphatid-Emulgators als 2%ige Emulsion zeigt sich eine mäßige Zunahme des Gesamtfettes und anderer Fettinhaltsstoffe im Serum (Abb. 2), die auf eine Mobilisierung endogener Fette zurückgeführt werden muß. Demnach konkurrieren bei der intravenösen Fettzufuhr zwei Vorgänge miteinander: 1. die Mobilisierung endogenen Fettes und 2. der Abtransport der infundierten Fettemulsion. Bei zu schneller Infusion oder Verabreichung einer zu großen Fettmenge pro Zeiteinheit können sich diese Vorgänge für kurze Zeit die Waage halten, oder den normalen Fetttransport erheblich stören. Das Auftreten einer Retentionshyperlipämie nach mehrfacher nicht überdosierter intravenöser Fettzufuhr bei einigen Patienten deutet auf eine Erschöpfung des Fettklärmehanismus hin. Aus unseren bisherigen Untersuchungen ergibt sich kein

¹⁾ Pluronic F 68 = Polymeres Polyoxyäthylenoxypropylen.

Tab. 4
Mittelwerte für Gesamtcholesterin und Phosphatide

	Vor der Infusion	Post infusionem	2 Stunden p. i.	4 Stunden p. i.
Mittelwerte des Gesamtcholesteringehaltes in mg %				
I	165,2	182,5	181,8	165,3
II	217,5	249,1	228,2	221,3
III	216,2	248,0	242,0	199,3
Mittelwerte des Phosphatidgehaltes in mg %				
I	251,8	340,3	251,8	214,3
II	265,2	319,0	334,0	314,2
III	270,0	347,0	369,5	327,0

Anhaltspunkt zur Erklärung der Ursache. Die Art dieser Hyperlipämie läßt sich auf Grund der Verteilung von Cholesterin und Triglyzeriden der essentiellen und symptomatischen Hyperlipämie (Hypertriglyzeridämie) zur Seite stellen.

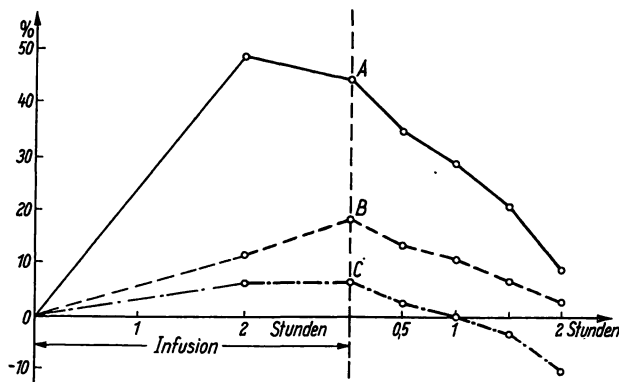


Abb. 2

Verhalten der Gesamt-Esterfettsäuren (A), der Phosphatide (B) und des Gesamt-Cholesterins (C) nach Verabreichung von 500 ml einer 2% igen Sojaphosphatid-Emulgator-Emulsion in 3% igem Sorbit in 3 Stunden

Aus den vorgelegten Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß die *intravenöse* Fettbelastung wegen ihrer exakten Dosierbarkeit zur Untersuchung des Fetttransportes günstigere Voraussetzungen bietet als die *orale* Fettbelastung, der verschiedene Störfaktoren (Magenentleerung, Digestion und Resorption, Passagezeit) anhaften. Die zur intravenösen Fettbelastung notwendigen Triglyzerid- und Emulgatormengen lassen es jedoch möglich erscheinen, daß die Ergebnisse durch Mobilisierung *endogenen* Fettes (Depotfett oder Organfett) beeinflusst werden, wie es aus den Arbeiten von BYERS und FRIEDMANN (18, 19) und unseren eigenen Ergebnissen nach Phosphatidinfusion hervorgeht (Abb. 2). Zur quantitativen Abgrenzung dieses Faktors bedarf es weiterer Untersuchungen. Trotz dieses Umstandes kann die von uns angewandte Versuchsanordnung zusammen mit der Bestimmung der Gesamterfett-säuren (vgl. dazu (10, 11)) als intravenöser Fettbelastungstest zur Bearbeitung spezieller Fragestellungen, wie z. B. der Prüfung von „kläranktiven“ Präparaten empfohlen werden. Eine *radioaktive* Emulsion mit labiler Markierung (J^{131}) würde eine weiter verbesserte Auswertung ermöglichen.

Literatur

1. WALDOW A., J. E. CHAPMAN und J. M. EVANS, Amer. Heart J. 47, 568 (1954).
2. HAUSS, W. H. und E. BÖHLE, Arch. klin. Med. 202, 579 (1955).
3. BARRIT, D. W., Brit. Med. J. 2, 640 (1956).
4. MITCHELL, J. R. A. und B. BRONTE-STEWART, Lancet 1, 167 (1959).
5. STANLEY, R. und S. J. THANNHAUSER, Trans. Assoc. Am. Phys. 40, 245 (1949).
6. MASHFORD M. L. und P. J. NESTEL, Circulation Res. 9, 7 (1961).
7. BOUCHIER, J. A. D. und B. BRONTE-STEWART, Lancet 1, 363 (1961).
8. SCHÖN, H., Lancet II, 489 (1961).
9. SCHÖN, H., Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 673 (1961).
10. SCHÖN, H. und W. ZELLER, Münch. med. Wschr. im Druck.
11. GEX, F. und H. SCHÖN, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 305, 149 (1956).
12. LOHMANN, K. und L. JENDRASSIK, Biochem. Z. 178, 419 (1926).
13. ZLATKIS, A., B. ZAK und A. J. BOYLE, J. Lab. Clin. Med. 50, 318 (1957).
14. WAGNER, H., Fette u. Seifen 63, 1119 (1961).
15. ZELLER, W., E. K. HAESE und H. SCHÖN, Medizin und Ernährung, 3, 106 (1962).
16. BERG, G. und H. SCHÖN, Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 883 (1961).
17. SCHÖN, H., R. FLESCHE, W. ZELLER und G. BERG, Med. Welt 28, 1473 (1961).
18. FRIEDMANN, M. und S. O. BYERS, Amer. J. Physiol. 193, 435 (1957).
19. BYERS S. O., und M. FRIEDMAN, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 92, 459 (1956).

Dozent Dr. H. Schön
Medizinische Universitäts-Klinik
852 Erlangen, Krankenhausstr. 12

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benützt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.



Verlag Walter de Gruyter & Co., vormals G. J. Göschen'sche Verlagshandlung · J. Guttentag, Verlagsbuchhandlung · Georg Reimer · Karl J. Trübner · Veit & Comp., 1 Berlin 30, Genthiner Str. 13; 1963. — Printed in Germany. — Satz und Druck: Walter de Gruyter & Co., 1 Berlin 30, Genthiner Str. 13. — Anzeigen: Merkur-Werbung, Dr. K. Jeserich KG, 7 Stuttgart 1, Postfach 740, Tel. 24 63 58/59/50. — Für den Anzeigenteil verantwortlich: Willibald Plitzko.